

姜黄素治疗帕金森病的作用机制研究进展

赵志弘^{1,2}, 王莉娟^{2,3}, 李文惠², 韩秋琴^{2*}

1. 上海理工大学 健康科学与工程学院, 上海 200093

2. 上海健康医学院附属周浦医院, 上海 201318

3. 上海中医药大学, 上海 201203

摘要: 帕金森病是好发于中老年人的神经退行性疾病。目前治疗帕金森病的常用药物是左旋多巴, 但是患者在服用几年之后会出现一系列的不良反应。姜黄素是一种提取自姜黄科、天南星科等植物中的疏水性多酚类成分, 在帕金森病的研究和治疗中展现出潜在的疗效。研究表明, 姜黄素可以通过保护多巴胺能神经元、抗炎、抗氧化、抗细胞凋亡、抗线粒体损伤、调节自噬等多种途径在帕金森病中发挥神经保护作用。总结了姜黄素在帕金森病治疗中涉及到的不同作用机制, 为进一步开发安全可靠的药物提供参考。

关键词: 姜黄素; 帕金森病; 保护多巴胺能神经元; 抗炎; 抗氧化; 抗细胞凋亡

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2022)10-2390-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.10.040

Research progress on mechanism of curcumin in treatment of Parkinson's disease

ZHAO Zhi-hong^{1,2}, WANG Li-juan^{2,3}, LI Wen-hui², HAN Qiu-qin²

1. School of Health Science and Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China

2. Shanghai University of Medicine & Health Sciences Affiliated Zhoupu Hospital, Shanghai 201318, China

3. Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Abstract: Parkinson's disease is a common neurodegenerative disease, which often occurs in the middle-aged and elderly. At present, the commonly used drug for the treatment of Parkinson's disease is levodopa, but patients will experience a series of adverse reactions after taking it for several years. Curcumin is a kind of hydrophobic polyphenols from plants such as Curcuminaceae and Araceae, which shows potential curative effect in the research and treatment of Parkinson's disease. Studies have shown that curcumin can play a neuroprotective role in Parkinson's disease by protecting dopaminergic neurons, anti-inflammatory, anti-oxidation, anti-apoptotic, anti-mitochondrial damage, and regulating autophagy and other pathways. This paper summarizes different mechanisms of curcumin in treatment of Parkinson's disease, and provides a reference for the development of safe and reliable drugs in the future.

Key words: curcumin; Parkinson's disease; protecting dopaminergic neuron; anti-inflammatory; anti-oxidation; anti-apoptotic

帕金森病是好发于中老年人的神经退行性疾病, 仅次于阿尔茨海默病。研究表明, 全世界范围内老年人口数量最多的国家是中国, 并且这种情况将一直持续数十年。静止性震颤、运动迟缓、肌强直和姿态步态障碍都是帕金森病患者常见的运动症状, 除此之外还会表现出便秘, 或认知功能障碍、精神障碍、睡眠障碍等非运动症状^[1-2]。此外, 黑质纹状体多巴胺能神经元进行性丢失、神经元 α -突触

核蛋白沉积和路易小体的形成是帕金森病的主要病理特征。帕金森病的发生、发展过程与多种因素相关, 如年龄、性别、所处的居住环境^[3]。大约有 10% 的帕金森病患者是遗传所致, 除此之外还涉及神经炎症、氧化应激、线粒体功能障碍、 α -突触核蛋白的错误折叠和聚集等多个方面, 可见帕金森病的发病机制十分复杂。目前治疗帕金森病的常用药物是左旋多巴, 但是患者在服用几年之后会出现一

收稿日期: 2022-06-05

基金项目: 上海市中央引导地方科技发展资金项目 (YDZX20213100001002)

作者简介: 赵志弘 (1996—), 男, 在读硕士, 研究方向为中西医结合治疗帕金森疾病。E-mail: 1071404985@qq.com

*通信作者: 韩秋琴, 讲师, 博士, 从事中西医结合治疗神经系统疾病研究。E-mail: hqq@sumhs.edu.cn

系列的不良反应,如“开关”现象、剂末现象、异动症等。除左旋多巴外还有许多药物可用于治疗帕金森病,如抗胆碱药、抗谷氨酸能药物、单胺氧化酶 B 抑制剂等^[4]。这些治疗已被证明有一定的积极效果,但截至目前帕金森病仍无法彻底治愈,因此寻找全新的对帕金森病安全且有效的药物在帕金森病的预防和治疗方面具有重要意义。

近年来,由于天然产物的高效率、低毒性已经成为当前研究的重点^[5]。姜黄素是一种提取自姜黄科、天南星科等植物中的疏水性多酚类成分,已经被证明具有抗炎、抗氧化、抗病毒等作用^[6-8]。此外,姜黄素还可以保护肝脏、抑制肿瘤形成、降低血糖水平^[9-11]。姜黄素的抗炎、抗氧化作用使其在多种神经疾病中发挥了重要作用,同时在帕金森病的研究和治疗中展现出潜在的疗效。姜黄素在诱导剂引起的细胞变性方面具有保护作用,而且有一定的抗氧化能力;对小胶质细胞的激活具有抑制作用,同时可以减少促炎因子的产生;还可以通过调节与凋亡相关因子的基因、蛋白表达水平实现对多巴胺能神经元的保护,防止 α -突触核蛋白的异常聚集。此外为了证明天然产物对神经的保护作用,研究人员还通过不同的诱导剂来建立各种体内、体外、动物模型。在离体实验中,常选用大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤细胞、人神经母细胞瘤(SH-SY5Y)细胞,建立帕金森病细胞模型的诱导剂也有多种类型,如 1-甲基-4-苯基吡啶离子(MPP⁺)、6-羟基多巴胺。此外还有氯氰菊酯、百草枯、鱼藤酮、1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)等诱导剂用于建立帕金森病动物模型^[12]。研究表明,姜黄素可以通过保护多巴胺能神经元、抗炎、抗氧化、抗细胞凋亡、抗线粒体损伤、调节自噬等多种途径在帕金森病中发挥神经保护作用。本文总结了姜黄素在帕金森病中涉及到的不同作用机制,为进一步开发安全可靠的药物提供参考。

1 保护多巴胺能神经元

由于帕金森病的主要病理特征是黑质纹状体多巴胺能神经元进行性丢失,因此解决多巴胺能神经元的丢失问题成为了防止帕金森病发生、发展的关键,而姜黄素可以缓解多巴胺能神经元所受到的损伤。Abbaoui 等^[13]研究表明,经过姜黄素(30 mg/kg)的治疗逆转了慢性铜暴露对大鼠多巴胺能神经元的神经毒性作用。酪氨酸羟化酶对多巴胺的生成起到了非常重要的作用,其水平上升也代表多

巴胺的生成增多。Sang 等^[14]研究表明 MPP⁺刺激 SH-SY5Y 细胞之后多巴胺能神经元出现明显丢失。MPP⁺还降低了酪氨酸羟化酶和多巴胺转运体蛋白的表达水平。而经过姜黄素(20、40 μ mol/L)的治疗后可以显著逆转上述现象。El Nebrisi 等^[15]采用对大鼠纹状体内注射 6-羟基多巴胺的方法建立帕金森病动物模型。大鼠经 ig 姜黄素(200 mg/kg)之后发现不仅减轻了运动障碍,还缓解了 6-羟基多巴胺所引起的黑质致密部的多巴胺能神经元丢失。Abbaoui 等^[16]研究表明帕金森病大鼠通过 ig 姜黄素(30 mg/kg)显著缓解了铜中毒引起的运动障碍和大鼠黑质致密部、腹侧被盖区和纹状体内酪氨酸羟化酶表达的减少。Rajeswari 等^[17]对 ip 姜黄素(80 mg/kg)的帕金森病小鼠体内 3,4-二羟基苯乙酸和多巴胺含量进行检测,结果发现 ip 姜黄素后可以缓解 MPTP 诱导的 3,4-二羟基苯乙酸和多巴胺含量的减少,显示出姜黄素具有神经保护作用,并且可以缓解 MPTP 引起的神经毒性。Zbarsky 等^[18]对 6-羟基多巴胺诱导的帕金森病大鼠模型采用姜黄素(50 mg/kg)进行预处理,对不同组之间进行比较后发现姜黄素对纹状体中多巴胺含量的降低和黑质中酪氨酸羟化酶阳性细胞丢失有一定缓解作用。虽然多项研究的结果不尽相同,但都提示姜黄素在保护多巴胺能神经元方面可以发挥显著效果。

2 抗炎

炎症是一种适应性生理过程,身体通过炎症来对抗伤害和感染,进而引发免疫反应。此外,炎症也是多种疾病产生的诱因之一,包括退行性疾病^[19]。炎症旨在通过激活各种炎症介质去清除入侵的病原体或保护受损组织,但免疫系统的过度激活、产生的炎症介质有可能会进一步损伤^[20]。帕金森病的发病机制与神经炎症存在密切关联,并且在多项分子生物学的研究中得到证实^[21]。Sharma 等^[22]采用脂多糖对大鼠进行诱导,建立帕金森病动物模型,并且进行了 3 周的姜黄素(40 mg/kg)治疗,结果显示姜黄素可以抑制星形胶质细胞的活化、胶质纤维酸性蛋白 mRNA 的过度表达。同时肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-1 α (IL-1 α)、核转录因子- κ B(NF- κ B)的蛋白表达也在经过姜黄素的治疗后显著降低。胶质纤维酸性蛋白主要表达于星形胶质细胞,并且被视为星形胶质细胞活化的一种迹象。活化的星形胶质细胞是炎症反应的诱因之一^[23-24]。Yu 等^[25]研究表明

采用 MPTP 诱导建立帕金森病小鼠模型, 模型组小鼠星形胶质细胞的活化程度是对照组的 2.5 倍, 而姜黄素 (50 mg/kg) 却可以显著抑制 MPTP 诱导的星形胶质细胞的活化现象。Abbaoui 等^[13]研究表明大鼠星形胶质细胞受到了慢性铜暴露引起的神经毒性的影响, 经过姜黄素 (30 mg/kg) 的治疗后逆转了慢性铜暴露所引起细胞损伤。此外, Yang 等^[26]研究发现脂多糖会导致小胶质细胞的形态发生变化, 而姜黄素 (10 μmol/L) 可以逆转这种现象。NF-κB 和激活蛋白-1 的活化也同样会受到姜黄素的抑制, 并且可以降低促炎因子的产生。姜黄素在多种帕金森病模型中的抗炎作用体现在可以对各种炎症介质进行不同程度的调节。

3 抗氧化

机体内氧化与抗氧化之间无法维持平衡, 同时产生活性氧、自由基的现象被称为氧化应激^[27]。越来越多的研究证明帕金森病患者的多巴胺能神经元进行性丢失与氧化应激存在密切关联, 从而加速了帕金森病的进程。姜黄素对帕金森病大鼠的谷胱甘肽系统可以起到改善的作用。Sharma 等^[22]研究表明脂多糖所引起的还原型谷胱甘肽 (GSH) 水平的下降和氧化谷胱甘肽水平的上升均被姜黄素显著抑制。除此之外姜黄素还可以降低 NO 的生成、诱导型一氧化氮合酶蛋白的过表达情况。Nguyen 等^[28]研究发现, 对果蝇进行敲除 *dUCH* 基因可诱导氧化应激, 而姜黄素 (1 mmol/L) 则可降低该基因敲除所引起的活性氧升高, 还可以改善帕金森病果蝇的运动能力, 缓解神经退行性病变的严重程度。另一项对帕金森病果蝇模型的研究中, Siddique 等^[29]用 25、50、100 μmol/L 姜黄素治疗帕金森病果蝇后发现, 帕金森病果蝇的正常活动模式的丧失、氧化应激均表现出对姜黄素剂量相关性地显著延迟。Akintunde 等^[30]采用双酚 A 建立帕金森病大鼠模型, 研究姜黄素对帕金森病大鼠模型中的帕金森病指数、乙酰胆碱酯酶活性的影响, 结果显示姜黄素 (50、100 mg/kg) 通过调节乙酰胆碱酯酶的活性降低细胞内 NO 水平预防纹状体内分泌损伤和氧化损伤。为了研究姜黄素对鱼藤酮诱导的小鼠认知障碍和氧化应激的神经保护作用, Khatri 等^[31]通过 ip 鱼藤酮建立帕金森病小鼠模型, 再让经过随机分组的帕金森病小鼠对不同剂量的姜黄素 (50、100、200 mg/kg) 进行 ig 给药之后发现, 鱼藤酮导致的运动缺陷有一定程度的恢复, 并且姜黄素可以促进

GSH、超氧化物歧化酶和过氧化氢酶水平的升高。研究结果反映了姜黄素可以显著提高抗氧化酶的活性, 同时具有较强的抗氧化能力。Fikry 等^[32]对大鼠进行 ip 鱼藤酮建立的帕金森病动物模型进行实验, 发现 ip 姜黄素 (30 mg/kg) 之后可减轻帕金森病大鼠模型的小脑皮质的神经毒性作用和组织退行性病变的严重程度, 同时可以缓解氧化应激。Wang 等^[33]研究表明, 经过姜黄素 (1 mg/mL) 的治疗可以降低 α-突触核蛋白引起的 SH-SY5Y 细胞中活性氧水平的升高。在帕金森病中, GSH 的耗尽被认为是氧化应激和线粒体功能障碍的早期标志, 并且研究表明, GSH 耗竭同样会导致氧化应激。线粒体复合体 I 的活性也会受到 GSH 耗竭的影响^[34]。丁胱亚磺酰亚胺 (BSO) 可以导致 GSH 的耗竭, Jagatha 等^[35]采用 BSO 建立 GSH 耗竭的 N27 细胞模型和小鼠模型进行实验, 经过姜黄素 50 mg/kg 或 1 μmol/L 治疗后发现, 不仅恢复了 BSO 诱导的 N27 细胞模型和小鼠模型中 GSH 水平的下降, 并且保护了因 BSO 处理而受损的线粒体复合体 I 的活性, 展现了姜黄素的抗氧化活性和维持多巴胺能神经元中 GSH 水平的能力。这些结果进一步的提示了姜黄素能够有效地对抗氧化与抗氧化之间的失衡。

4 抗细胞凋亡

细胞凋亡同样与帕金森病的形成存在着密切的关联。有研究表明细胞凋亡也出现在帕金森病患者黑质致密部的多巴胺能神经元细胞中, 而神经元细胞凋亡这种现象在经过姜黄素的治疗之后可以被显著逆转。Wang 等^[36]研究表明 Wnt/β-catenin 信号通路是姜黄素 (10、15 μmol/L) 发挥作用的通路之一, 可以增强细胞活力, 减少细胞凋亡, 并缓解帕金森病细胞模型的损伤。在这项研究中通过 6-羟基多巴胺对大鼠的中脑原代细胞进行诱导建立帕金森病细胞模型。在 Qualls 等^[37]研究中帕金森病细胞模型选用 SH-SY5Y 细胞, 鱼藤酮和/或 1-甲基-6,7-二羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉诱导的细胞毒性可被姜黄素 (1~10 μmol/L) 的预处理显著降低。此外, 天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 (caspase) -3 蛋白表达水平的降低证实了姜黄素在缓解细胞凋亡方面具有显著的效果。Sang 等^[14]研究发现, 姜黄素 (40 μmol/L) 在 MPP⁺诱导 SH-SY5Y 细胞建立的帕金森病细胞模型中具有细胞保护作用。姜黄素还可以通过提高大分子 B 淋巴细胞瘤 (Bcl-x1) 蛋白的表达水平、降低 cleaved-caspase 3、Bcl-2 相关

X 蛋白 (Bax) 表达水平的途径缓解 MPP⁺ 造成的细胞凋亡。此外, 姜黄素对细胞形态的变化和细胞存活率的降低也有一定缓解效果。van der Merwe 等^[38] 通过 siRNA 介导敲除 SH-SY5Y 细胞中的 PINK1, 建立帕金森病细胞模型。之后在有额外刺激源百草枯的条件下确定姜黄素对细胞的保护作用。对实验结果进行分析后发现, 姜黄素对缓解细胞凋亡、提高细胞活力有一定的效果。Wang 等^[33] 研究表明, 无论是在细胞外还是细胞内添加异常聚集的 α -突触核蛋白都会对细胞产生相似的毒性作用。而姜黄素 (1 mg/mL) 可以抑制 caspase-3 的激活, 并且减轻 α -突触核蛋白诱导的细胞毒性作用, 避免 SH-SY5Y 细胞产生细胞凋亡。在对脂多糖诱导建立的帕金森病大鼠模型进行研究后, Sharma 等^[22] 研究表明, 姜黄素可以通过降低凋亡相关的 Bax、caspase-3 和 caspase-9 蛋白的表达, 同时促进抗凋亡蛋白 B 细胞淋巴瘤-2 (Bcl-2) 表达的方式实现了抗凋亡与促凋亡蛋白之间的相互平衡。JNKs 磷酸化会使 Bax 移位至线粒体, 进而增加线粒体膜的通透性, 通透性增加则会释放细胞色素 c, 最终引发线粒体介导的细胞凋亡。Pan 等^[39] 研究表明, 通过 MPTP 建立帕金森病小鼠模型, 经过 ip 姜黄素 (50 mg/kg) 后发现, 姜黄素可以抑制 MPTP 诱导的 JNKs 过度磷酸化, 减弱促凋亡作用。Siddique 等^[29] 对帕金森病果蝇模型的寿命和细胞凋亡是否受姜黄素的影响进行探讨, 在选用不同浓度的姜黄素 (25、50、100 μ mol/L) 治疗帕金森病果蝇后发现, 帕金森病果蝇的细胞凋亡减少、寿命延长均表现出对姜黄素剂量相关性的显著延迟。这些结果提示抗细胞凋亡同样是姜黄素发挥作用的机制之一。

5 抗线粒体损伤

线粒体不仅可以维持细胞稳态, 而且神经元细胞所需要的能量大部分也来自线粒体^[40-41]。来自细胞、动物模型以及人死后大脑的研究表明, 线粒体功能障碍在帕金森病中主要以线粒体复合体 I 受抑制、线粒体呼吸链功能障碍、能量衰竭等多种形式存在^[42-43]。姜黄素可以对缓解线粒体的功能障碍起到明显的效果。Abrahams 等^[44] 采用百草枯诱导帕金森病患者 LRRK2 突变的成纤维细胞和健康对照的纤维细胞建立帕金森病细胞模型, 探讨姜黄素对帕金森病进程中的线粒体功能障碍发挥怎样的保护作用, 结果发现, 姜黄素 (1 μ mol/L) 的预处理可以改善线粒体的最大呼吸和 ATP 相关呼吸。van der

Merwe 等^[38] 通过 siRNA 介导敲除 SH-SY5Y 细胞中的 PINK1 基因建立帕金森病细胞模型, 在有额外刺激源百草枯的条件下确定姜黄素对细胞的保护作用, 结果显示, 经过姜黄素的预处理增加了线粒体膜电位和线粒体呼吸, 反映出了姜黄素对线粒体功能障碍的保护作用。Khatri 等^[31] 通过 ip 鱼藤酮建立帕金森病小鼠模型, 帕金森病小鼠在经过随机分组后 ig 不同剂量的姜黄素 (50、100、200 mg/kg), 结果发现姜黄素逆转了鱼藤酮诱导的线粒体呼吸链功能障碍, 并且在保持线粒体的完整性方面也同样有效。多项研究的结果都提示抗线粒体损伤亦是姜黄素在帕金森病进程中发挥作用的关键步骤。

6 调节自噬

自噬的缺陷会导致 α -突触核蛋白不断地积累, 而 α -突触核蛋白是路易小体的主要成分, 其异常聚集与帕金森病的发病机制相关。许多研究都表明, 对自噬的调节同样是姜黄素发挥作用的途径之一。吴忱等^[45] 选用姜黄素 (40 μ mol/L) 和自噬抑制剂 3-甲基腺嘌呤对诱导剂 MPTP 所建立的帕金森病细胞模型进行处理, 经过不同组之间的比较发现姜黄素可以通过激活细胞自噬功能促进 α -突触核蛋白自噬性清除, 最终减轻 MPTP 所导致的多巴胺能神经元损伤。Jiang 等^[46] 以表达 A53T 突变型或野生型 α -突触核蛋白的 SH-SY5Y 细胞为帕金森病细胞模型, 发现姜黄素通过下调 mTOR/p70S6K 信号传导和恢复被抑制的巨自噬来有效减少 A53T 突变型 α -突触核蛋白在 SH-SY5Y 细胞中的过度积累。由于帕金森病的发病机制与 α -突触核蛋白的聚集密切相关, 为了实现有效清除 α -突触核蛋白的目的, Liu 等^[47] 开发了一种姜黄素类似物纳米清除剂 (NanoCA)。转录因子-EB 在自噬的调控中占有重要的地位。NanoCA 可以通过调节转录因子-EB 达到触发自噬的目的, 最终实现对异常聚集的 α -突触核蛋白的清除。在 Kundu 等^[48] 采用鱼藤酮建立的帕金森病小鼠模型中, 发现姜黄素、胡椒碱和单油酸甘油酯纳米颗粒的混合配方可以穿过血脑屏障渗透到脑组织, 缓解鱼藤酮诱导的毒性、氧化应激和细胞凋亡, 并且激活了自噬途径, 进而抑制帕金森病小鼠模型中的多巴胺能神经元变性。上述的研究结果都提示姜黄素可以通过对自噬的调节作用清除 α -突触核蛋白的异常聚集, 从而延缓帕金森病的进程。

7 其他

除了上述提到的内容, 姜黄素对帕金森病的神

经保护作用还涉及到许多其他的方面。在脂多糖诱导的帕金森病大鼠模型中,姜黄素不仅可以阻止多巴胺能神经元中 α -突触核蛋白的异常聚集,还有效地减缓了铁沉积对多巴胺能神经元产生的不良的影响^[22]。多巴胺能神经元的变性丢失与铁异常聚集之间存在密切关联。Du 等^[49]研究表明,姜黄素(200 mg/kg)可以抑制铁诱导的黑质多巴胺能神经元变性,从而实现对 6-羟基多巴胺诱导的帕金森病大鼠的保护作用。Yang 等^[50]研究表明,采用姜黄素(5、10、20 mg/kg)对 6-羟基多巴胺诱导的帕金森病大鼠模型进行治疗。帕金森病大鼠中海马脑源性神经营养因子蛋白的表达在经过姜黄素的治疗之后显著上调。

姜黄素改善帕金森病症状的作用机制总结见图 1。

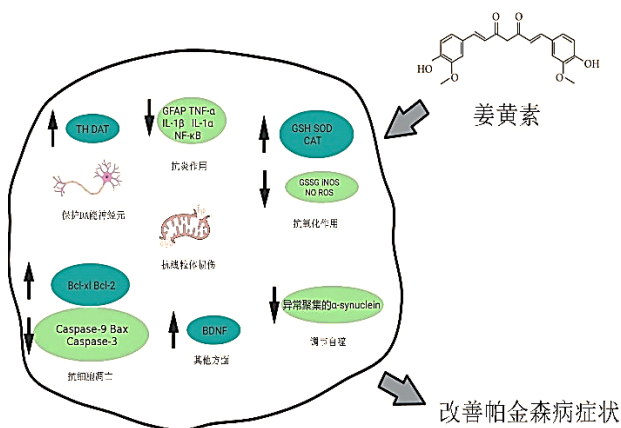


图 1 姜黄素改善帕金森病症状的作用机制总结

Fig. 1 Summary of mechanism of curcumin in improving Parkinson's disease symptoms

8 结语

与化学药相比,中药具有良好的耐受性和安全性,并且不良反应小、适用人群广。姜黄素作为中药成分被广泛应用,其疗效得到了充分的肯定,在帕金森病中的作用机制研究也有明显的进展。但在研究中发现姜黄素的生物利用度依旧亟待提高。为了解决姜黄素生物利用度低的难题,科研人员采取了多种创新方式,其中增加姜黄素水溶性已经成为了一个研究热点。此外,制备姜黄素的固体脂质纳米粒^[51]、固体分散体^[52]等方式也已经有所突破。作为在治疗帕金森病方面十分有潜力的一款药物,姜黄素仍需继续研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 刘疏影, 陈彪. 帕金森病流行现状 [J]. 中国现代神经疾病杂志, 2016, 16(2): 98-101.
- [2] Kalia L V, Lang A E. Parkinson's disease [J]. *Lancet*, 2015, 386(9996): 896-912.
- [3] 张森, 赵晓悦, 梁宇, 等. 帕金森病致病因素及发病机制研究进展 [J]. 药学学报, 2020, 55(10): 2264-2272.
- [4] 张辉, 王运良. 帕金森病的发病机制及治疗进展 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2021, 24(15): 1371-1380.
- [5] Li S, Sun X, Bi L, *et al*. Research progress on natural product ingredients' therapeutic effects on Parkinson's disease by regulating autophagy [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 1-11.
- [6] Abrahams S, Haylett W L, Johnson G, *et al*. Antioxidant effects of curcumin in models of neurodegeneration, aging, oxidative and nitrosative stress: A review [J]. *Neuroscience*, 2019, 406: 1-21.
- [7] White C M, Pasupuleti V, Roman Y M, *et al*. Oral turmeric/curcumin effects on inflammatory markers in chronic inflammatory diseases: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Pharmacol Res*, 2019, 146: 104280.
- [8] Šudomová M, Hassan S T S. Nutraceutical curcumin with promising protection against herpesvirus infections and their associated inflammation: Mechanisms and pathways [J]. *Microorganisms*, 2021, 9(2): 292.
- [9] Arun N, Nalini N. Efficacy of turmeric on blood sugar and polyol pathway in diabetic albino rats [J]. *Plant Foods Hum Nutr*, 2002, 57(1): 41-52.
- [10] Kiso Y, Suzuki Y, Watanabe N, *et al*. Antihepatotoxic principles of *Curcuma longa* rhizomes [J]. *Planta Med*, 1983, 49(3): 185-187.
- [11] Mbese Z, Khwaza V, Aderibigbe B A. Curcumin and its derivatives as potential therapeutic agents in prostate, colon and breast cancers [J]. *Molecules*, 2019, 24(23): 4386.
- [12] Singla R K, Agarwal T, He X, *et al*. Herbal resources to combat a progressive & degenerative nervous system disorder-Parkinson's disease [J]. *Curr Drug Targets*, 2021, 22(6): 609-630.
- [13] Abbaoui A, Gamrani H. Neuronal, astroglial and locomotor injuries in subchronic copper intoxicated rats are repaired by curcumin: A possible link with Parkinson's disease [J]. *Acta Histochem*, 2018, 120(6): 542-550.
- [14] Sang Q, Liu X, Wang L, *et al*. Curcumin protects an SH-SY5Y cell model of Parkinson's disease against toxic injury by regulating HSP90 [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 51(2): 681-691.
- [15] El Nebrisi E, Javed H, Ojha S K, *et al*. Neuroprotective

- effect of curcumin on the nigrostriatal pathway in a 6-hydroxydopamine-induced rat model of Parkinson's disease is mediated by $\alpha 7$ -nicotinic receptors [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(19): 7329.
- [16] Abbaoui A, Chatoui H, El H O, *et al.* Neuroprotective effect of curcumin-I in copper-induced dopaminergic neurotoxicity in rats: A possible link with Parkinson's disease [J]. *Neurosci Lett*, 2017, 660: 103-108.
- [17] Rajeswari A, Sabesan M. Inhibition of monoamine oxidase-B by the polyphenolic compound, curcumin and its metabolite tetrahydrocurcumin, in a model of Parkinson's disease induced by MPTP neurodegeneration in mice [J]. *Inflammopharmacology*, 2008, 16(2): 96-99.
- [18] Zbarsky V, Datla K P, Parkar S, *et al.* Neuroprotective properties of the natural phenolic antioxidants curcumin and naringenin but not quercetin and fisetin in a 6-OHDA model of Parkinson's disease [J]. *Free Radic Res*, 2009, 39(10): 1119-1125.
- [19] Furman D, Campisi J, Verdin E, *et al.* Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span [J]. *Nat Med*, 2019, 25(12): 1822-1832.
- [20] Ugalde-Muñiz P, Fetter-Pruneda I, Navarro L, *et al.* Chronic systemic inflammation exacerbates neurotoxicity in a Parkinson's disease model [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 1-19.
- [21] Lee Y, Lee S, Chang S, *et al.* Significant roles of neuroinflammation in Parkinson's disease: Therapeutic targets for PD prevention [J]. *Arch Pharm Res*, 2019, 42(5): 416-425.
- [22] Sharma N, Nehru B. Curcumin affords neuroprotection and inhibits α -synuclein aggregation in lipopolysaccharide-induced Parkinson's disease model [J]. *Inflammopharmacology*, 2018, 26(2): 349-360.
- [23] Cekanaviciute E, Buckwalter M S. Astrocytes: Integrative regulators of neuroinflammation in stroke and other neurological diseases [J]. *Neurotherapeutics*, 2016, 13(4): 685-701.
- [24] 张留盼, 王宇, 夏鋆晖, 等. 中枢神经系统中星形胶质细胞活化机制的研究进展 [J]. *中国临床神经科学*, 2021, 29(5): 569-574.
- [25] Yu S, Zheng W, Xin N, *et al.* Curcumin prevents dopaminergic neuronal death through inhibition of the c-Jun N-terminal kinase pathway [J]. *Rejuvenation Res*, 2010, 13(1): 55-64.
- [26] Yang S, Zhang D, Yang Z, *et al.* Curcumin protects dopaminergic neuron against LPS induced neurotoxicity in primary rat neuron/glia culture [J]. *Neurochem Res*, 2008, 33(10): 2044-2053.
- [27] Trist B G, Hare D J, Double K L. Oxidative stress in the aging substantia nigra and the etiology of Parkinson's disease [J]. *Aging Cell*, 2019, 18(6): e13031.
- [28] Nguyen T T, Vuu M D, Huynh M A, *et al.* Curcumin effectively rescued Parkinson's disease-like phenotypes in a novel drosophila melanogaster model with dUCH knockdown [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 2038267.
- [29] Siddique Y H, Naz F, Jyoti S. Effect of curcumin on lifespan, activity pattern, oxidative stress, and apoptosis in the brains of transgenic drosophila model of Parkinson's disease [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 606928.
- [30] Akintunde J K, Farouk A A, Mogbojuri O. Metabolic treatment of syndrome linked with Parkinson's disease and hypothalamus pituitary gonadal hormones by turmeric curcumin in bisphenol-A induced neuro- testicular dysfunction of Wistar rat [J]. *Biochem Biophys Rep*, 2019, 17: 97-107.
- [31] Khatri D K, Juvekar A R. Neuroprotective effect of curcumin as evinced by abrogation of rotenone-induced motor deficits, oxidative and mitochondrial dysfunctions in mouse model of Parkinson's disease [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2016, 150-151: 39-47.
- [32] Fikry H, Saleh L A, Abdel Gawad S. Neuroprotective effects of curcumin on the cerebellum in a rotenone - induced Parkinson's disease model [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2022, 28(5): 732-748.
- [33] Wang M S, Boddapati S, Emadi S, *et al.* Curcumin reduces alpha-synuclein induced cytotoxicity in Parkinson's disease cell model [J]. *BMC Neurosci*, 2010, 11: 57.
- [34] Bharath S, Hsu M, Kaur D, *et al.* Glutathione, iron and Parkinson's disease [J]. *Biochem Pharmacol*, 2002, 64(5-6): 1037-1048.
- [35] Jagatha B, Mythri R B, Vali S, *et al.* Curcumin treatment alleviates the effects of glutathione depletion *in vitro* and *in vivo*: Therapeutic implications for Parkinson's disease explained via *in silico* studies [J]. *Free Radic Biol Med*, 2008, 44(5): 907-917.
- [36] Wang Y, Ju B, Zhang Y, *et al.* Protective effect of curcumin against oxidative stress-induced injury in rats with Parkinson's disease through the Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 43(6): 2226-2241.
- [37] Qualls Z, Brown D, Ramlochansingh C, *et al.* Protective effects of curcumin against rotenone and salsolinol-induced toxicity: Implications for Parkinson's disease [J]. *Neurotox Res*, 2014, 25(1): 81-89.
- [38] van der Merwe C, van Dyk H C, Engelbrecht L, *et al.*

- Curcumin rescues a PINK1 knock down SH-SY5Y cellular model of Parkinson's disease from mitochondrial dysfunction and cell death [J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(4): 2752-2762.
- [39] Pan J, Li H, Ma J, *et al*. Curcumin inhibition of JNKs prevents dopaminergic neuronal loss in a mouse model of Parkinson's disease through suppressing mitochondria dysfunction [J]. *Transl Neurodegener*, 2012, 1(1): 16.
- [40] Davies J M S, Cillard J, Friguet B, *et al*. The oxygen paradox, the French paradox, and age-related diseases [J]. *GeroScience*, 2017, 39(5-6): 499-550.
- [41] Son G, Han J. Roles of mitochondria in neuronal development [J]. *BMB Rep*, 2018, 51(11): 549-556.
- [42] Exner N, Lutz A K, Haass C, *et al*. Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease: Molecular mechanisms and pathophysiological consequences [J]. *EMBO J*, 2012, 31(14): 3038-3062.
- [43] Grünewald A, Kumar K R, Sue C M. New insights into the complex role of mitochondria in Parkinson's disease [J]. *Prog Neurobiol*, 2019, 177: 73-93.
- [44] Abrahams S, Miller H C, Lombard C, *et al*. Curcumin pretreatment may protect against mitochondrial damage in LRRK2-mutant Parkinson's disease and healthy control fibroblasts [J]. *Biochem Biophys Rep*, 2021, 27: 101035.
- [45] 吴忱, 梁顺利, 徐彬, 等. 姜黄素保护帕金森病多巴胺能神经元的机制研究 [J]. *浙江大学学报: 医学版*, 2018, 47(5): 480-486.
- [46] Jiang T, Zhang Y, Zhou H, *et al*. Curcumin ameliorates the neurodegenerative pathology in A53T α -synuclein cell model of Parkinson's disease through the downregulation of mTOR/p70S6K signaling and the recovery of macroautophagy [J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2013, 8(1): 356-369.
- [47] Liu J, Liu C, Zhang J, *et al*. A self-assembled α -synuclein nanoscavenger for Parkinson's disease [J]. *ACS Nano*, 2020, 14(2): 1533-1549.
- [48] Kundu P, Das M, Tripathy K, *et al*. Delivery of dual drug loaded lipid based nanoparticles across the blood-brain barrier impart enhanced neuroprotection in a rotenone induced mouse model of Parkinson's disease [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2016, 7(12): 1658-1670.
- [49] Du X, Xu H, Jiang H, *et al*. Curcumin protects nigral dopaminergic neurons by iron-chelation in the 6-hydroxydopamine rat model of Parkinson's disease [J]. *Neurosci Bull*, 2012, 28(3): 253-258.
- [50] Yang J, Song S, Li J, *et al*. Neuroprotective effect of curcumin on hippocampal injury in 6-OHDA-induced Parkinson's disease rat [J]. *Pathol Res Pract*, 2014, 210(6): 357-362.
- [51] Ji H, Tang J, Li M, *et al*. Curcumin-loaded solid lipid nanoparticles with Brij78 and TPGS improved in vivo oral bioavailability and in situ intestinal absorption of curcumin [J]. *Drug Deliv*, 2014, 23(2): 459-470.
- [52] Li J, Lee I W, Shin G H, *et al*. Curcumin-Eudragit® E PO solid dispersion: A simple and potent method to solve the problems of curcumin [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2015, 94: 322-332.

[责任编辑 解学星]